



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 62258320 A

(43) Date of publication of application: 10.11.87

(51) Int. Cl.

A61K 31/44
A61K 9/28

(21) Application number: 62108762

(22) Date of filing: 30.04.87

(30) Priority: 30.04.86 GB 86 8610572

(71) Applicant: YOSHITOMI PHARMACEUT IND
LTD FUJISAWA PHARMACEUT
CO LTD(72) Inventor: KUTSUTO INGUMARU
REYOBUGUREEN
OOKE GUNNARU
PIIRUBURANTO
YASUMURA MITSURU
MORIGAKI SATOSHI
ODA MINORU
OISHI NAOHIRO(54) NOVEL PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR
ORAL ADMINISTRATION

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a pharmaceutical preparation containing omeprazole for oral administration and effective in influencing the secretion of gastric acid in use and protecting the gastric and intestinal cells.

CONSTITUTION: The objective pharmaceutical preparation for oral administration can be produced by using a core containing omeprazole as an active component in combination with an alkali-reactive compound or containing an alkali salt of omeprazole and

optionally an alkali-reactive compound and coating the core with one or more inert intermediate coating layers. The intermediate coating layer is composed of (A) a tablet excipient soluble or quickly decomposable in water or a water-soluble film-forming polymeric compound (e.g. polyethylene glycol) and optionally (B) a pH-buffering alkaline compound (e.g. magnesium oxide) and is positioned between the alkali-reactive core and an enteric outer layer. The omeprazole is administered at a dose of 1W400mg/day in 1 W several separated doses.

COPYRIGHT: (C)1987.JPO&Japio

⑯ 公開特許公報(A)

昭62-258320

① Int. Cl.⁴

A 61 K 31/44
9/28

識別記号

序内整理番号

7252-4C
6742-4C

② 公開 昭和62年(1987)11月10日

審査請求 有 発明の数 2 (全14頁)

③ 発明の名称 内服用新規医薬製剤

④ 特 願 昭62-108762

⑤ 出 願 昭62(1987)4月30日

優先権主張 ⑥ 1986年4月30日 ⑦ イギリス(GB) ⑧ 8610572

⑨ 発 明 者	クツト イングマル レヨーググレン	スウェーデン国、エスー435 00 イオリンベージェン 2 デー
⑩ 発 明 者	オーケ グンナル ビ ールプラント	スウェーデン国、エスー434 00 ードロツベージェン 6
⑪ 発 明 者	安 村 満	西宮市松園町5丁目37
⑫ 発 明 者	森 堀 聡	兵庫県多可郡八千代町中野間275-84
⑬ 出 願 人	吉 富 製 薬 株 式 会 社	大阪市東区平野町3丁目35番地
⑭ 出 願 人	藤沢薬品工業株式会社	大阪市東区道修町4丁目3番地
⑮ 代 理 人	井理士 高 島 一	

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

内服用新規医薬製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 活性成分としてオメプラゾールを含有する経口医薬製剤において、オメプラゾールとアルカリ反応化合物とを含むか、またはオメプラゾールのアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物とを含む核部分、および該核部分の上に、1層以上の不溶性中間被覆層とから構成されており、前記中間被覆層は、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の膜形成剤、または複合体で水溶性のフィルム形成化合物と、任意にpH緩衝性アルカリ化合物とからなり、かつアルカリ反応性核部分と腸液酸度である外層との間にあることを特徴とする。経口医薬製剤。

(2) 前記中間被覆層が1層以上の酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質 $(\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ または $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 、 nH_2O) (但し、式中nは2未満の非整数である)

からなることを特徴とする特許請求の範囲第①項記載の製剤。

(3) 前記中間被覆層が2層以上からなることを特徴とする特許請求の範囲第①項記載の製剤。

(4) 前記中間被覆層がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンからなることを特徴とする特許請求の範囲第①項記載の製剤。

(5) 前記アルカリ核部分がオメプラゾールと、オメプラゾールの微小周囲を1〜12のpH値とするpH緩衝性アルカリ化合物からなることを特徴とする特許請求の範囲第①項記載の製剤。

(6) 前記アルカリ化合物が1層以上の、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸、炭酸またはクエン酸の各アルミニウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩、複合アルミニウム/マグネシウム化合物: $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{OPrO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ または $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (但し、nは2未満の非整数) からなることを特徴とする特許請求

求の範囲第4項記載の製剤。

⑦ 前記アルカリ核部分がオメブラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩またはアンモニウム塩のようなアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の製剤。

⑧ 前記アルカリ核部分が不活性アルカリ化合物と混合されたオメブラゾールのアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の製剤。

⑨ 前記腸溶皮膜がヒドロキシプロピルメチセルロースフタレート、セルロースアセートフタレート、メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル共重合体またはポリビニルアセートフタレートからなり、任意に可塑剤を含むことを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の製剤。

⑩ オメブラゾールを含む最終投薬形の水分量が15重量%を超えないことを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の製剤。

⑪ オメブラゾールに1種以上のアルカリ反応

化合物を混合した核部分またはオメブラゾールのアルカリ塩に任意に1種以上のアルカリ反応化合物を混合した核部分を、1層以上の不溶性中間被覆層で被覆し、その後、該中間被覆層を有する核部分をさらに腸溶皮膜で被覆することからなる、オメブラゾールを含有する経口医薬組成物を調製する方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は経口投与用のオメブラゾールを含有する新規安定な医薬製剤、かかる製剤の製造方法ならびにその使用時、胃酸の分泌に影響を与え、胃腸細胞保護効果を与える方法に関する。

(従来技術)

たとえば EPA1 0 065 129 からは、オメブラゾール、すなわち5-メトキシ-2-[[4-(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールは胃酸分泌の強力な抑制剤であることが知られている。オメブラゾールは胃酸の分泌に対して強力な抑制

作用を示し(Lancet, Nov. 27, 1982, p.1223 ~ 1224)、胃、十二指腸潰瘍の治療に使用することができる。しかしながら、オメブラゾールは酸反応媒体や中性媒体で分解/変換を受ける。より小さいpH値の水溶液でのオメブラゾールの半減期は10分より短い。また中性のpH値では分解は急速に進み、例えばpH=7ではオメブラゾールの半減期は約1分間であるのに対し、高pH値では溶液中での安定度はずっと良い(Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl. 108) p.113-120)。安定度の側面は簡便でも同様である。オメブラゾールの分解は酸性反応化合物によって接触され、アルカリ性反応化合物との混合物で安定化される。オメブラゾールの安定度は酸素や有機溶媒によっても影響される。

オメブラゾールの安定性についていわれていることから、小腸に分解せずに到達するためにはオメブラゾールの経口投薬形は酸性、反応性の胃酸との接触から保護しなければならないことは明らかである。

ヒトの実験研究において、オメブラゾールの製剤投薬形からの解離速度はオメブラゾールの一般循環系への吸収収度に影響しうることが分かった(Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl. 108) p.113-120)。充分生体で有効なオメブラゾールの投薬形は胃腸管の中央に近い部分で急速に活性薬品を解離しなければならない。

オメブラゾールを酸性の胃酸との接触から防ぐようなオメブラゾールの製剤投薬形を得るためには、核部分は腸溶皮膜で被覆されなければならない。従来の腸溶皮膜は、しかしながら、酸性化合物で作られている。もしそのような従来の腸溶皮膜で被覆されるならば、オメブラゾールはそれとの直接、間接の接触によって急速に分解し、その結果その製剤はひどく変色し、時間の経過とともにオメブラゾール含量を失う。

胃酸安定性を向上させるためには、オメブラゾールを含む核部分はアルカリ反応成分をも含まなければならない。そのようなアルカリ性核部分が

成る態の従来の腸溶皮膜用ポリマー、たとえばセルコースアセテートフタレート—それはその皮膜と核に含まれる活性医薬品との小腸の中央部での溶解を可能にするが—で腸溶皮膜を被せられるとき、それは胃酸、水を腸溶皮膜を通して核部分内にある程度膨張させることもでき、その間、その投薬形は小腸に注がれる蓋は胃の中に存在する。胃酸の拡散水は腸溶皮膜層の極めて近くで核部分を溶解し、そこで被覆投薬形の内部でアルカリ溶液を形成する。このアルカリ溶液は腸溶皮膜と干渉し、最終的にはそれを溶解する。

オメガラゾールの腸溶皮膜を施した投薬形は上に引用した Scand. J. Gastroenterology, 1985: 22(suppl.) 113-120頁に Flibrant と Cederberg に よって報告された。この文獻は従来の腸溶皮膜を施した投薬形を述べており、それが臨床研究には受容できる貯蔵安定性を持つと述べている。この投薬形の安定性は市販される製剤の投薬形に要求される長期貯蔵の間には不十分であることが後に なって分かった。

ない、というのはセルコースアセテートフタレート(CAP)のような物質とオメガラゾールとの直接接触がオメガラゾールの分解と変色を引き起こすからである。

DE-32 23 36 218 は 1 種以上の従来の腸溶皮膜ポリマーと 1 種以上の不溶性セルコース誘導体との混合物からなる透視膜を製造する方法を記載する。この様な膜は胃酸中でオメガラゾールを適切に保護しない。

DE-A1 1 204 363 は 3 層被覆方法を説明する。第 1 層は胃酸で溶解するが、稀酸では不溶性である。第 2 層は pH に依りなく水溶性であり、第 3 層は腸溶皮膜である。DE-A1 1 617 615 に記載された製剤法のみならず、この製剤法もまた胃酸中では溶けながる腸液中ではゆっくり溶ける投薬形をもたらす。このような製剤法はオメガラゾールには用いることができず、この場合、小腸での医薬品の急速な溶解が必要とされる。

DE-A1 12 04 363 は回腸での医薬品の溶解を達成するために 3 層を被覆することを述べているが、

もしオメガラゾールを従来通りに調製するならば、特に耐湿性の点で、安定性は満足できないものである。その不具合をできるだけ少なくするために特殊な防湿包装が採用された、しかしながらこれは今日の医薬品流通システムではその問題点に対する満足すべき解決を何らもたらさないのみならず、コストの増大に導く。この様な事情から、安定性の良いオメガラゾールの新様な腸溶製剤の開発が要請されていた。

DE-A1 3 946 558 には投薬形に被覆する方法が記載されている。最初、投薬形は耐結晶性セルコースを含む水不溶性層で、次いで結晶で湿性至薬を溶解する投薬形を達成するために第 2 層腸溶皮膜で、被覆される。この製剤方法では、オメガラゾールが小腸で所望の溶解を行わないであろう。

DE-A 2 540 979 は腸溶皮膜を施した経口投薬形を記載しているが、それによれば、腸溶皮膜は水不溶性「ワックス」層の第 2 および/または第 1 コーティングと組み合わされている。この調製方法はオメガラゾールを含む核部分には適用でき

このような目的は本発明の範囲外である。

DE-A1 485 676 は活性医薬および塩基系、たとえば炭酸塩および/または重炭酸塩と製剤上受容される酸との組合わせ、を含む核に腸溶皮膜を施すことにより小腸内で溶立つような製剤を得る方法を述べている。この製剤はオメガラゾールを含む医薬品投薬形には採用することができない、というのは核の中のオメガラゾールと接する酸の存在がオメガラゾールの分解をもたらすことになるからである。

DE 85/03435 は一定の pH と一定の膨張速度を保持するために、たとえば硫酸二水素ナトリウムのような緩衝剤成分を混合した活性医薬を含む核部分が、緩衝を制御する第 1 コーティングで被覆された医薬製剤を記載する。この製剤は小腸での迅速な溶解が望ましい場合、オメガラゾールに採用できない。腸溶皮膜を核部分に直接適用することまたは、オメガラゾールを含むそのような投薬形の貯蔵安定性に悪影響を与える。

(発明が解決しようとする問題点)

このようにオメガラゾール製剤の安定性は充分なものではなく、また耐湿性に乏しいため、従来は特殊な防潮包装が施されていたが、この様な方法は現実の販流の流通状態を考えると必ずしも万全なものとは言い難く、かつ特殊な防潮包装の使用は経済上不利である。従って、安定性のよいオメガラゾール縮水性製剤の開発が必要であった。

本発明の目的は乾燥体中で貯蔵耐性であり、中性からアルカリ性媒体中で迅速に溶解し、長期貯蔵中安定性の良い、縮脱水膜を施したオメガラゾールの投薬形を提供することである。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明の新規投薬形は次のような特徴を有する。即ちオメガラゾールをアルカリ化合物と混合し、またはオメガラゾールのアルカリ塩を任意にアルカリ化合物と混合したものからなる核部分を2以上の層（特に、2または3層）で被覆し、その場合第1層／被覆の第1層は水溶性であるか、水で急速に分解し、非酸性かまたは不溶性の製薬上受容できる物質から成っている。この第1層はアル

カリ性核部分を縮脱水膜である外面から分離する。最後の縮脱水膜を施された投薬形は、長期貯蔵中その投薬形の良好な安定性を得るために適当な方法で処理されて、水分を極く低レベルに減らしている。

核部分

最終混合物における好ましい濃度のオメガラゾールを得るために、オメガラゾールは不活性の、好ましくは水溶性の、核用の医薬成分と、そしてアルカリ反応性または不活性の、薬薬上受容される物質（それは水が混合物の粒子に吸着されるかまたは少量の水が混合物に添加されるとき、各オメガラゾール粒子の周りに $pH=7$ 以上、好ましくは $pH=8$ 以上の「局所的 pH (micro- pH)」を作り出す）と混合される。このような物質は磷酸、炭酸、クエン酸または弱い無機酸または有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩；制酸製剤に普通使用される物質、たとえば水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等；酸化マグネシ

ウムまたは混合物質、たとえば $Al_2O_3 \cdot 6H_2O \cdot CO_2$ 、 $12H_2O$ ($H_2Al_2(OH)_2 \cdot CO_2 \cdot 4H_2O$)、 $H_2O \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ (但し、 n は2未満の非整数) または類似化合物；有機 pH 緩衝剤、たとえばトリヒドロキシメチルアミノメタンまたは他の類似の製薬上受容される pH 緩衝剤の中から選ぶことができるが、これらに限定されるものではない。粉末混合物の安定な高 pH 核はオメガラゾールのアルカリ反応性塩、たとえばオメガラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等を用いることにより達成することができるが、これら物質はたとえば EP-A2-124 495に、単独または前述のように慣用の緩衝剤との組み合わせの形で記載されている。

粉末混合物は次いで慣用の製薬工程で小球、例えばベレット、錠剤、軟または硬ゼラチンカプセルに調製される。ベレット、錠剤、ゼラチンカプセルは次の加工のための核部分として使用される。

参照例

オメガラゾールを含有するアルカリ反応性核部

分は遊離のカルボキシル基を含む縮脱水膜ポリマーから分離しなければならない、そのポリマーはきまないと被覆工程中または貯蔵中にオメガラゾールの分解／変色を引き起こすからである。次に分離層と称する中間被覆層はまた pH 緩衝剤の作用をするが、その中で、外面からアルカリ核部分内に拡散する水素イオンは、そのアルカリ核部分から被覆された物質の表面へ拡散する水酸イオンと反応することができる。分離層の pH 緩衝性はさらにその際に、通常の制酸製剤の調製に使用される化合物群、たとえば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、炭酸アルミニウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム；アルミニウム／マグネシウム混合物物質、たとえば $Al_2O_3 \cdot 6H_2O \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ($H_2Al_2(OH)_2 \cdot CO_2 \cdot 4H_2O$)、 $H_2O \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ (n は同記と同意義) または類似化合物；あるいは他の薬薬上受容される pH 緩衝剤、たとえば磷酸、クエン酸または他の適当な無機または有機酸のナトリ

ウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩から選ばれた物質を導入することにより強化することができる。

分離層は1以上の水溶性不活性層からなり、任意にpH緩衝性化合物を含んでいる。

分離層は該部分——ベレットまたは錠剤——に対し、慣用のコーティング方法により、適当なコーティング用バッチまたはコーティング溶液として水および/または慣用の有機溶媒を使用した流動床装置において適用することができる。分離層用物質は製薬上受容される水溶性の不活性化合物またはポリマーコーティングの適用に使用されるポリマー、たとえば糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等の中から選ばれる。分離層の厚さは2 μ m以上であり、小錠ベレットの場合、好ましくは4 μ m以上、錠剤の場合、好ましくは10

μ m以上である。

錠剤の場合、コーティングを適用するための他の方法は乾燥コーティング技術によって行うことができる。最初、オメガラズールを含む錠剤は膨脹したように、圧縮される。この錠剤の周囲に適当な錠剤成形機を用いて1層が圧縮される。外側の分離層は製薬上受容される水溶性の水で急速に分解する錠剤の賦形剤から成っている。分離層は1 μ m以上の厚さを有する。通常の可塑剤、着色剤、色素、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤もまた分離層に含有させることができる。

ゼラチンカプセルの場合、ゼラチンカプセルは自身分離層としての作用をする。

緩溶皮膜層

緩溶皮膜層は慣用のコーティング技術、たとえばバンコーティングまたはポリマーの水および/または適当な有機溶媒の溶液を用いるか、前記ポリマーのラテックスサスペンションを用いた流動床コーティングによって、前記中間被覆を施された該部分に適用される。緩溶皮膜ポリマーとして

は、たとえば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル共重合体、たとえば商品名 Rudragel[®] L 12.5 または Rudragel[®] L 100 (Ruhm Pharma) として知られる化合物、または緩溶皮膜として使用される類似化合物が使用される。緩溶皮膜はまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえば商品名 Aquateric[®] (RHD Corporation), Rudragel[®] L 100-55 (Ruhm Pharma), Coating CE Si42 (BASF) を使用して適用することができる。緩溶皮膜層は任意に、製薬上受容される可塑剤、たとえばセチノール、トリセチン、クエン酸エステル、たとえば商品名 Citroflex[®] (Pfizer) として知られるもの、ワケール酸エステル、コハク酸ジブチル、または他の可塑剤を含むことができる。可塑剤の量は通常を緩溶皮膜ポリマーに応じて最適な量にすることができ、通常は緩溶皮膜ポリマーの1〜20%の範囲である。タルク、着

色剤、色素などの分散剤もまた緩溶皮膜層に含ませることができる。

かくして、本発明による特別な錠剤はオメガラズールとアルカリ反応化合物を含む該部分あるいはオメガラズールのアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物を含む該部分からなる。アルカリ反応該部分および/または活性成分(オメガラズール)のアルカリ塩はオメガラズールの安定性を高める、水に懸濁された該部分は緩溶皮膜に使用されるポリマーが丁度溶解する溶液のpHより高いpHを持つ溶液または懸濁液を形成する。該部分は、任意に緩溶皮膜からアルカリ該部分を分離するpH緩衝物質を含む、不溶性水溶性のまたは水で急速に分解するコーティングで被覆される。この分離層がないと、胃酸に対する抵抗性があるように短くなりそして/または投薬形の貯蔵安定性が極端に短くなる。中間被覆された投薬形は最終的にその投薬形を緩溶媒体に不溶性にするが、中性からアルカリ性の媒体、たとえば小腸の中心部分(溶解が求められる場所)に存在する媒体では急速に分解/溶

解する、腸溶皮膜で被覆される。

最終投薬形

最終投薬形は腸溶皮膜を施された錠剤またはカプセルのいずれでもよく、あるいは腸溶皮膜ベレットの場合、硬ゼラチンカプセルまたはサッシュ(Sachets)に分散されたベレット、または錠剤に調製されたベレットでもよい。オメプラゾールを含む最終投薬形(腸溶皮膜錠剤、カプセルまたはベレット)中の水分量は低く、好ましくは1.5重量%以下に保つことが、貯蔵中長期安定性にとって不可欠である。従って、腸溶皮膜ベレットで充填された硬ゼラチンカプセルを含む最終包装は乾燥剤も含んでいるが、それはカプセル内に充填された腸溶皮膜ベレット中の水分量が1.5重量%を超えないレベルに、ゼラチン殻の水分を減らす。方法

錠剤投薬形の製造方法は本発明の他の側面である。核部分の形成後、核部分は初めに分離層で、次いで腸溶皮膜層で被覆される。コーティングは上述のように行なわれる。

び/または胃腸細胞保護効果を与える点において特に有利である。それは1日当たり1回から数回投与される。活性物質の代表的な1日当たり投与量は色々であり、種々の要因たとえば患者の個別の要求、投与方法、疾病などによる。一般に、1日当たり投与量はオメプラゾール1〜400mgの範囲である。新規経口投薬形を用いたこの様な条件の治療方法は本発明の更に他の側面をなすものである。

〔実施例〕

本発明は以下の実施例で詳細に説明する。

実施例1

色々なマグネシウム化合物の効果は腸溶皮膜錠剤の形で評価した。錠剤核部分は最初表1に示した配合処方に従って公知の技術により作り、続いて第2表に示す分離層と腸溶皮膜層を適用した。

(以下余白)

第2表 皮膜用配合処方 (mg)

処方No	I	II	III	IV
分離層 (内側) :				
ヒドロキシプロピルセルロース	-	2.0	2.0	2.0
水酸化マグネシウム	-	-	0.3	-
合成ヒドロキシイソステアリン酸	-	-	-	0.3
分離層 (外側) :				
ヒドロキシプロピルセルロース	-	2.0	2.0	2.0
腸溶皮膜層 :				
ヒドロキシプロピルセルロース-23702	7.0	7.0	7.0	7.0
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5	0.5	0.5	0.5

かくして得られた錠剤をそのままオープンで所望湿度条件、即ち40度で、75%相対湿度で貯蔵して、外側の経時変化を観察した。このような条件下での6ヶ月の貯蔵は常温での3年間の貯蔵に

表1 錠剤核部分用配合処方 (mg)

処方No	1	2	3	4	5	6	7
オメプラゾール	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
ラクトール	184.0	119.0	119.0	119.0	118.5	118.5	119.0
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(重量%)							
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
グルコサール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
合成ヒドロキシイソステアリン酸	-	15.0	-	-	0.2	-	-
水酸化マグネシウム	-	-	-	-	-	0.5	-
水酸化カルシウム	-	-	15.0	15.0	15.0	15.0	-
合成ヒドロキシイソステアリン酸	-	-	-	-	-	-	15.0
計	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0

用する。この部はもし医薬品が上記条件で約1週間元のままであるならば、実地の使用にとって充分な高安定性が確保されうることの意味する。

その結果は第3表にまとめて示す。同表から明らかなように、マグネシウム化合物が内側分層層に含まれるとき顕著な安定化効果が達成される。

(以下空白)

第3表 安定化効果 (試験の外観)

試験層/試験分	1	2	3	4	5	6	7
I 開始時	C	A	A	C	A	A	A
60℃: 7日後	E	D	C	C	C	D	D
40℃: 75%相対湿度: 7日後	F	E	B	B	B	B	E
II 開始時	A	A	A	A	A	A	A
60℃: 7日後	B	B	A	A	A	A	C
40℃: 75%相対湿度: 7日後	E	D	A	A	A	A	D
III 開始時	A	A	A	A	A	A	A
60℃: 15日後	B	A	A	A	A	A	A
40℃: 30日後	A	A	A	A	A	A	A
40℃: 75%相対湿度: 15日後	B	A	A	A	A	A	A
IV 開始時	A	A	A	A	A	A	A
60℃: 15日後	B	A	A	A	A	A	A
40℃: 30日後	A	A	A	A	A	A	A
40℃: 75%相対湿度: 15日後	B	A	A	A	A	A	A

表中: A: 白色, B: 褐色がかった白色, C: 薄褐色, D: 暗い褐色, E: 褐色, F: 暗褐色

上の表でA (白色) と評価された試料はすべて、割れた表面でも変色をみなかった。B (褐色がかった白色) と評価された試料は外観の変化を殆どみなかったが、割れた表面では変色が少し見られた。

第4表は実施例1 (処方例4-IV) によるオメガラジール製剤に関する安定度試験の結果を示す。この製剤は室温で、表示した時間、密閉ガラス瓶中で貯蔵した。これは明らかに著しく高い安定度を有する製剤が得られたことを実証する。

第4表 溶解度試験オメガラジール製剤の安定性
(処方例4-IVの錠剤)

貯蔵時間	外観	オメガラジール含量 (%)
試験開始時	白色	100.0
室温で1年	白色	99.9
室温で2年	白色	100.0

実施例2

中間被覆層なしのペレット

I	マンニトール糖末	16.150g
	無水ラクトース	800g
	ヒドロキシプロピルセルロース	500g
	微結晶セルロース	400g
II	オメガラジール	2.000g
	ラクリル硫酸ナトリウム	50g
	磷酸水素二ナトリウム	80g
	蒸留水	4.400g

乾燥成分 (I) をミキサーで予混合した。懸濁したオメガラジールを含む顆粒化液体 (II) を添加し、得られた塊を適当な硬度に攪拌混合した。湿った塊を押出機でプレスし、ペレットに球状化した。ペレットを乾燥し、適当な粒径範囲に分粒した。

中間被覆層なしのペレット

III	中間被覆層なしのオメガラジール	
	ペレット	5.000g
	マンニトール糖末	240g

ト蒸留水

4 800 g

ポリマー溶液(Ⅲ)を中間被覆層なしのペレット上に流動床装置でスプレーした。スプレーガンは流動床の上に置かれた。

乾燥皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
Ⅳ トリクロロベンゼン/メタノール	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

ポリマー溶液(Ⅳ)を流動床装置内で床の上に置いたスプレーガンで中間被覆ペレットの上にスプレーした。水分含有量0.5%に乾燥後、乾燥皮膜被覆ペレットを分粒し、硬ゼラチンカプセルに225 mgの量を充填したが、この量はオメガブザール20 mgに相当した。30個のカプセルを乾燥剤と共に密閉容器に詰めた。

実施例3

本実施例では、中間被覆層として種々のポリマー、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロー

素を調製された。

乾燥皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
Ⅳ トリクロロベンゼン/メタノール	45 g
セチルアルコール	5 g
アセトン	219 g
エタノール	680 g

乾燥皮膜を施したペレットは実施例2に記載した通りに調製した。

実施例4

中間被覆層なしのペレット

Ⅰ マンニトール粉末	1 610 g
無水ラクトース	80 g
ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
微結晶セルロース	40 g
Ⅱ オメガブザール	200 g
Pluronic F68	10 g
磷酸水素二ナトリウム	24 g
蒸留水	450 g

中間被覆層のないペレットは実施例2に記載し

た。ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールを使用することができることを示す。

中間被覆層なしのペレット

Ⅰ マンニトール粉末	1 620 g
無水ラクトース	80 g
ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
微結晶セルロース	40 g
Ⅱ オメガブザール	200 g
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0 g
磷酸水素二ナトリウム	9.3 g
蒸留水	515 g

中間被覆層のないペレットは実施例2に記載の通りに調製された。

中間被覆ペレット

中間被覆層なしのオメガブザール	
ペレット	500 g
Ⅲ ポリビニルピロリドン	20 g
エタノール	400 g

中間被覆ペレットは実施例2に記載した通りに

に調製された。

中間被覆ペレット

中間被覆層なしのオメガブザール	
ペレット	500 g
Ⅲ ポリビニルピロリドン	30 g
エタノール	400 g

中間被覆ペレットは実施例2に記載した通りに調製された。

乾燥皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
Ⅳ トリクロロベンゼン/メタノール	45 g
セチルアルコール	5 g
メチレンクロライド	371 g
エタノール	680 g

乾燥皮膜被覆ペレットは実施例2に記載の通りに調製された。

実施例5

本実施例は乾燥皮膜材料として種々のポリマーたとえば、セルロースアセテートワラント、ポリ(ビニルアセテート/ビニルアルコールワラ

ート)、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ポリ(メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル)、ポリ(アクリル酸/メタクリル酸メチルエステル)を使用することができることを示す。そのポリマーは可溶性、たとえばポリエチレングリコール、トリアセチン、ジメチルポリシロキサン、Gelvol[®] (商品名)、セチルアルコール、ステアリアルアルコール、ジエチルフタレートと共に用いて適用することができる。

腸溶皮膜ベレットもまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえば Aqueon[®] (商品名: FMC Corporation)、Eudragit[®] L 100-55 (商品名)、Coating CR 5142 (SAS) から製造できる。

中間被覆層なしのベレット

I	ラクトース粉末	277 g
	無水ラクトース	118 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	25 g
	コロイド状シリカ	25 g
II	オメガラズール	50 g
	ラウリル硫酸ナトリウム	5 g

	無水ラクトース	120 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	90 g
	微結晶セルロース	60 g
III	ラウリル硫酸ナトリウム	7 g
	蒸留水	650 g

製剤はオメガラズールナトリウム塩を混合物 I の他の成分と共に添加する以外は実施例 2 に記載した通りに調製された。

中間被覆ベレット

	中間被覆層なしのベレット	500 g
III	Eudragit [®] L 100-55	20 g
	水酸化マグネシウム/炭酸マグネシウム	4 g
	蒸留水	460 g
IV	III で中間被覆したベレット	500 g
	蒸留水	20 g
	蒸留水	400 g

2 つの中間被覆層、III と IV は前述したように流注床装置で連続的に中間被覆層なしのベレットに適用された。

腸溶皮膜被覆ベレット

	炭酸水素ナトリウム	2 g
	炭酸二水素ナトリウム	0.1 g
	蒸留水	170 g

中間被覆層なしのベレットは前記と同様にして調製した。

中間被覆ベレット

中間被覆層なしのベレットは実施例 2 に記載した通りに中間被覆層を施した。

腸溶皮膜被覆ベレット

	中間被覆ベレット	500 g
III	Eudragit [®] L 100	45 g
	ステアリアルアルコール	4.5 g
	エタノール	1325 g

腸溶皮膜ベレットは上記と同様に調製した。

実施例 6

オメガラズールのナトリウム塩の場合の配合組

方

中間被覆層なしのベレット

I	オメガラズールナトリウム塩	389 g
	マンニトール粉末	8422 g

	中間被覆ベレット	500 g
V	Eudragit [®] L 100-55	57 g
	セチルアルコール	3 g
	アセトン	540 g
	エタノール	231 g

腸溶皮膜を被覆したベレットの製造は実施例 2 に記載した通りに行われた。

実施例 7、8

オメガラズールのマグネシウム塩の場合の配合

処方

中間被覆層なしのベレット

実施例 No.		
	7	8
I	マグネシウムの マグネシウム塩	222 g
	マンニトール粉末	1 673 g
	微結晶セルロース	100 g
	水酸化マグネシウム	200 g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
	蒸留水	505 g

製剤はオメガラズールマグネシウム塩を混合物

1の他の成分と共に添加する以外は実施例2に記載の通りに作られた。

中間被覆ペレット

実施例No	
7	8
中間被覆なしのペレット	500 g
Ⅲ トロロゾロダスチン酸マグネシウム	20 g
蒸留水	400 g

ペレットは実施例2に記載した通りに調整された。

腸溶皮膜被覆ペレット

実施例No	
7	8
中間被覆ペレット	500 g
Ⅳ トロロゾロダスチン酸マグネシウム-スチレート	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

腸溶皮膜ペレットは実施例2に記載した通りに調整された。

成形機で6mmパンチを用いて錠剤にした。錠剤の重量は1.05gであった。

中間被覆コーティング

オメガラズールを含む錠剤に、多孔コーティングパン装置を用いて水溶液から約10重量%のエドキシプロピルメチルセルロースで中間被覆コーティングをした。

オメガラズールナトリウム塩を含む錠剤に乾燥コーティング技術を用いて中間被覆層をコーティングした。次の成分を含む錠剤顆粒：

無水ラクトース	4 000 g
ポリビニルピロリドン(PVP)	180 g
エタノール 95 %	420 g
ステアリン酸マグネシウム	42 g

を次のようにして調整した。ラクトースをPVPのエタノール溶液で粒状化し、乾燥した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを混合した。

粒状塊を実施例9の錠剤核部分の周囲にアネステッドラウイコ®(Hansaly Dry Co.: 商品名) 錠剤成形機を用いて乾燥被覆した。乾燥被覆された

実施例9、10

錠剤の製造

錠剤核部分

実施例No	
9	10
Ⅰ オメガラズール	400g
エタノール-エチレングリコール溶液 (オメガラズール400gを相当する)	425 g
無水ラクトース	1 420g
架橋ポリビニルピロリドン	100g
無水炭酸ナトリウム	15g
Ⅱ メチルセルロース	12g
蒸留水	200g
スチレン 酸マグネシウム	30g

初め混合物1は溶液Ⅱにより注意深く均質化し、粒状化された。型ったその塊を流動層乾燥機で50℃での導入空気を用いて30分間乾燥した。乾燥混合物は次いで0.5mmの孔を有する篩を通過させた。ステアリン酸マグネシウムと混合後、顆粒を錠剤

錠剤の錠剤重量は4.75gであった。各錠剤はオメガラズール20mgを含んでいた。

腸溶皮膜コーティング

かくして得られた中間被覆された錠剤に同じコーティング溶液を用いて腸溶皮膜を被覆した：

トロロゾロダスチン酸マグネシウム-スチレート	1 500 g
セチルアルコール	185 g
メチレンクロライド	15 000 g
イソプロパノール	15 000 g
蒸留水	3 150 g

この皮膜は多孔コーティングパン装置で適用された。錠剤1kgにつきはば1kgの量のコーティング溶液を適用した。

比較例

比較例1、Ⅱ、Ⅲ

これら比較例は中間被覆層が存在しない場合には、使用した錠剤機が腸溶皮膜を施したオメガラズールペレットの性質に影響を与えることを示す。製品に長期貯蔵期間を得るためには、大量の環境制御が必要である。同時に、このタイプのペレッ

トは耐酸性が劣っている（上記実施例4を参照）。

中間被覆層なしのペレット

比較例Ⅲ		I	II	III
I	マンニトール粉末	1 610g	1 610g	1 610g
	無水ラクトース	80g	80g	80g
	ヒドロキシプロピルセルロース	60g	60g	60g
	微結晶セルロース	40g	40g	40g
II	オメガラズール	200g	200g	200g
	Pieronic 958	10g	10g	10g
	磷酸水素ナトリウム	2g	8g	24g
	蒸留水	450g	450g	450g

中間被覆層なしのペレットは前記実施例2に記載

の通りに調製された。

腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット		500 g
II	ヒドロキシプロピルセルロース-2791	45 g
	セチルアルコール	5 g
	メチレンクロライド	371 g
	エタノール	680 g

腸溶皮膜を施したペレットは実施例2に記載したように製剤した。

比較例Ⅳ

この配合処方では前記実施例8と同じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

中間被覆層なしのペレット

I	オメガラズールマグネシウム塩	222 g
	マンニトール粉末	1 473 g
	微結晶セルロース	100 g
	水酸化マグネシウム	200 g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
	蒸留水	375 g

製剤は実施例8に記載した通りに調製された。

腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット		500 g
II	ヒドロキシプロピルセルロース-2791	57 g
	セチルアルコール	3 g
	アセトン	540 g
	エタノール	231 g

ペレットは実施例2に記載した通りに調製した。

腸溶皮膜を施したペレットは前記実施例2に記載の通りに調製した。

比較例Ⅴ

この配合処方では前記実施例6と同じであるが、

中間被覆層は使用しなかった。

中間被覆層なしのペレット

I	オメガラズールナトリウム塩	339 g
	マンニトール粉末	2 422 g
	無水ラクトース	120 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	30 g
II	微結晶セルロース	80 g
	ラウリル硫酸ナトリウム	7 g
蒸留水		450 g

製剤は実施例6に記載した通りに調製された。

腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット		500 g
II	ヒドロキシプロピルセルロース-2791	57 g
	セチルアルコール	3 g
	アセトン	540 g
	エタノール	231 g

腸溶皮膜被覆ペレットの性質

前記実施例2～8と比較例1～5とによる製剤について次の研究を行なった。

崩壊性

配合組成物の耐性を次のようにして調べた。配合組成物を胃液USP（酵素なし）に37℃で（攪拌速度）100r/minで添加した。2時間後、組成物中の元のままで残っているオメガラズールの量を測定した。

緩衝液での溶解速度

小腸での溶解速度を確かめるために、配合組成物を緩衝液に添加した。緩衝液pH3.7で、USP溶解装置2（攪拌速度）100r/min、15分または30分後、溶解したオメガラズールの量を測定した。結果は次の第5表に示す。

（以下空白）

第 5 表

実施例	オメガアラジール含有量 (wt%)	耐酸剤 2時間後残のオメガアラジール量(%)	残りのオメガアラジール溶解率(%)	残りのオメガアラジール量(%)
2	83.2	9.5	100	6.8
3	90	9.6	91	6.0
4	88	8.9	*)	10
5	82	9.3	70	7.5
6	81.3	8.7	9.3	6.8
7	81	9.5	**)	10
8	89	9.8	**)	
9	93	9.7	*)	
10	92	9.4	*)	
11	94	5.8	*)	
12	88.5	4		
13	91	9.3	**)	

の 2 つの部分それぞれ 2% と 5% の水分量に調整した。耐酸剤を含まない密封容器に詰めた 3 つの組成物を 50℃ で 1 ヶ月貯蔵した。この後、その包装を開けて、ペレットをオメガアラジールの量について HPLC によって分析した。本発明による組成物は当初の値の 98.5% のオメガアラジール含量を有していた。水分 2%、5% をそれぞれ有する油の 2 つの組成物は実質上完全に分解され、元のままのオメガアラジールはほんの痕跡量を有するにすぎなかった。

考察

第 5 表に示した結果から、受容できる耐酸性を有するオメガアラジール含有配合組成物は腸用の腸溶皮膜コーティング技術を用いることによって調製することができる(例えば比較例 1、II、V 参照)ことが分かる。しかし、比較例 I、II、V による組成物の貯蔵安定性は、昇温貯蔵温度で短時間貯蔵中(比較例 I、II)または腸溶皮膜コーティング工程中(比較例 V)に既にオメガアラジールの分解を示す変色が起こっているため、許容でき

ない配合組成物の安定性は乾燥剤をも含むガラス瓶内での貯蔵中に顕べた。50℃ で 1 ヶ月貯蔵後、実施例 4 による組成物は外観または物理化学的特性の変化なく、実質的に元のままであった。比較例 I と II によるペレットは分解のために褐色になるが、比較例 III によるペレットは元の白色のままであった。

**) 実施例 7、8 による組成物は白色でコーティング工程によって影響を受けなかった。比較例 V による腸溶皮膜被覆ペレットは、腸溶皮膜コーティングが実施例 8 による該部分に直接適用された場合、腸溶皮膜コーティング工程中にすでに変色した。

その他の比較テスト

この例は本発明による腸溶の成分が貯蔵安定性に及ぼす効果を証明する。

本発明によるオメガアラジールペレットの安定性が高水分含有量を有するオメガアラジールのそれと比較された。オメガアラジールペレットは本発明により 1% の水分量で調製された。同じ組成物の他

ないことも明らかである。

該部分におけるアルカリ物質の量がオメガアラジールが受容できる貯蔵安定性を有する(比較例 II)レベルまで増加せられるか、またはオメガアラジールのアルカリ反応性が該部分の調製に使用(比較例 IV)されるならば、その場合、本発明の分離層がないと、酸媒体中での耐溶解性は受け入れ難いほど低くなり、活性物質の大部分またはすべてが胃の中で既に分解して、従ってそれは胃酸分泌に何の効果も持たない。

調製が本発明によってたとえ実施例 4 のように行われるとき、長期貯蔵中良好な安定性のみならず胃酸に対する良好な耐性を得られる。これは許容できる耐酸性と許容できる貯蔵安定性のどちらかが達成できるが、両方ともはそうでない比較例 I、II、III の配合組成物と対照的である。同じ比較は本発明の実施例 7 と 8 による配合組成物と、分離層がない比較例 V による配合組成物との間で行うことができる。実施例 7 と 8 は緩衝剤、水酸化ナトリウムが実施例 8 の該部分に含まれてい

た点で異なる。これは実施例7と比較して、実施例8の胃酸安定性のみならず耐酸性をさらに改善する。

さらに他の比較テストは製剤中における低水分の必要性が大きいことを示す。

かくして、長腸貯蔵中良好な安定性と投与後胃に滞留中良好な安定性を与えるオメプラゾールの罐口投与用医薬製剤を調整するためには、その製剤は次のようにして作られる：

- (a) オメプラゾールをアルカリ反応化合物と共にまたはオメプラゾールのアルカリ反応塩を所望によりアルカリ反応化合物と共に混合したものを該部分中に入れる。
- (b) 該部分を1層以上の不溶性、水溶性か水で急速に分解する層で中間被覆するが、この層はアルカリ反応性を弱溶度膜と分け隔てる。中間被覆層は任意にpH緩衝剤化合物を含んでいてもよい。
- (c) 中間被覆された該部分は、任意に可製剤を含む緩不溶性緩溶度膜で被覆される。

生物薬剤学的研究

第 6 表

実施例2による硬ゼラチンカプセルとして、および試験用オメプラゾールの塩化酸ナトリウム溶液での懸濁液として、オメプラゾール20mgの1回経口投与量が与えられた後の血漿濃度 ($\mu\text{mol/l}$)。

時間 (分)	カプセル	懸濁液
10		0.04
20		0.00
30	0.03	0.04
45		0.04
60	0.22	0.44
90	0.36	0.24
120	0.39	0.13
150	0.29	
180	0.20	0.04
210	0.10	
240	0.05	0.01
300	0.02	0
360	0.01	
420	0	

実施例2による硬ゼラチンカプセルが12人の健康な若い男性ボランティアに、次の様に投与された：

実験日の前夜午後11時以降断食した後の朝にボランティアが実験室にやって来た。0時間の血液試料が取られた。実施例2によるオメプラゾールカプセル1個が150mlの水と水と共に投与された。その日のうちにさらに血液試料が取られた。

別の実験において、同じボランティアは、塩化酸ナトリウム水溶液に溶解したオメプラゾールを蒸着した形の形で20mgのオメプラゾールを投与された。オメプラゾールの胃の中での分解を最小に減らすために、蒸着酸ナトリウム溶液がオメプラゾール懸濁液の投与直前と、さらに凍結剤凍結10分間隔で4回、与えられた。オメプラゾールの血漿中の濃度は高圧液体クロマトグラフィーによって分析された (Persson, Lagerström, Grundevik; Scand. J. Gastroenterol. 1985, 20 (Suppl. 108), 71-77)、平均血漿濃度を第6表に示す。

血漿濃度は異なる時間でピークに達するが、2つの組成物は生物的に等価である。懸濁液と比較したカプセルの平均相対バイオアベイラビリティは85 ± 23% (S.D.) であった。この比較は種々の血漿濃度対時間カブでの総面積に基づいていた。

従って、本発明によるカプセルを調整することによって、同量の超微粉砕活性化合物を含む懸濁液と同じバイオアベイラビリティを持つ製剤を得ることができる。しかしながら、懸濁液を投与するときは、患者にはオメプラゾールの胃内での予備吸収・分解を最小にするために、緩々塩化酸ナトリウムも与えなければならぬことに注意すべきである。

特許出願人 塩富製薬株式会社

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 藤 島 一

第1頁の続き

③発	明	者	小	田	稔	中津市大字湯屋304-24
③発	明	者	大	石	直 寛	福岡県筑上郡新吉富村大字垂水1342-1